



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Anita Orlović

OSTEONEKROZA ČELJUSTI U HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA

Diplomski rad

Zagreb, 2018.

Rad je ostvaren u: Katedri za internu medicinu, Stomatološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Petar Gaćina, Katedra za internu medicinu, Stomatološki fakultet

Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: profesor hrvatskog jezika

Lektor engleskog jezika: profesor engleskog jezika

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 34 stranice

0 tablica

4 slike

1 CD

Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija, odnosno propusta u navođenju njihova podrijetla.

Zahvala

Velika hvala mentoru izv. prof. dr. sc. Petru Gaćini na ukazanoj pomoći i svim savjetima pri izradi ovog rada.

Zahvaljujem se i svojim roditeljima koji su mi omogućili školovanje zajedno sa sestrom bili moja najveća podrška kako u životu, tako i tijekom ovih šest godina studija.

Ujedno, hvala i mojim prijateljima iz školskih klupa i Roku koji su uvijek bili uz mene.

Željela bih se zahvaliti i prijateljima koje sam stekla tijekom studija s kojima sam zajedno učila i provodila vrijeme na fakultetu, a i izvan njega.

Osteonekroza čeljusti u hematoloških bolesnika

Sažetak

Hematološki bolesnici liječeni antiresorptivnom terapijom predstavljaju rizik za nastanak medikamentozne osteonekroze čeljusti. Incidencija pojavljivanja osteonekroze čeljusti uzrokovane lijekom nije visoka, ali je tijekom zadnjih godina u porastu. To se povezuje sa sve većim brojem bolesnika liječenih antiresorptivnom i antiangiogenom terapijom. Takvi bolesnici zahtijevaju posebnu stomatološku skrb. Često je riječ o teško oboljelim osobama, a osteonekroza čeljusti još dodatno narušava njihovu kvalitetu života. Osteonekroza čeljusti manifestira se izloženom kosti koja ne cijeli duže od osam tjedana i varira svojom veličinom i simptomima. Liječenje ovisi o mnogim čimbenicima koji uključuju dob, spol, stanje bolesnika, stupanj bolesti i veličinu lezije. Pristup liječenju je individualan. Razlikujemo konzervativno liječenje, kirurško liječenje i pomoćno nekirurško liječenje. Izrazito je bitna dobra suradnja hematologa koji propisuje terapiju i doktora dentalne medicine u svrhu što bolje prevencije osteonekroze čeljusti. Prije uvođenja terapije, preporuka je obaviti stomatološki pregled i sve zahvate za sanaciju usne šupljine. Ako postoji potreba za invazivnim stomatološkim zahvatom kod visoko rizičnih pacijenata, doktor dentalne medicine trebao bi konzultirati hematologa o eventualnom prekidu terapije. U svrhu što bolje prevencije, rane dijagnoze i kvalitetnog liječenja, potrebna je dobra suradnja s hematologom i što bolja edukacija doktora dentalne medicine.

Ključne riječi: medikamentozna osteonekroza čeljusti; antiresorptivna terapija

Osteonecrosis of the jaw in hematology patients

Summary

Hematology patients receiving antiresorptive therapy represent a group of patients in risk of developing a medication-related osteonecrosis of the jaw. The incidence of a medication-related osteonecrosis of the jaw is not high, but it has increased over the last few years. This increase can be associated with a growing number of patients on antiresorptive and antiangiogenic therapy. Those patients require special dental care. They are often severely ill to begin with, and osteonecrosis of the jaw deteriorates their quality of life even more.

Osteonecrosis of the jaw manifests itself with an exposed bone that does not heal for more than eight weeks and it varies in size and symptoms. The treatment depends on many factors including age, gender, the patient's condition, the stage of the illness and the size of the lesion. The approach to the treatment is individual. There are three different types of treatments available: the conservative treatment, the surgical treatment and the adjuvant non-surgical treatment. In order to prevent osteonecrosis of the jaw in a better way, it is essential to improve the quality of the cooperation between the doctor of dental medicine and the hematologist involved. Prior to starting the therapy, it is recommended for a patient to have a dental examination done and to finish all necessary dental procedures. If there is a need for an invasive dental surgery in high-risk patients, a doctor of dental medicine should consult with a hematologist about a possible discontinuation of the therapy. To achieve better prevention, an early diagnosis and a quality treatment, it is extremely important to have a good cooperation with the hematologist and to further educate doctors of dental medicine.

Keywords: medication-related osteonecrosis of the jaw; antiresorptive therapy

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. MEDIKAMENTOZNA OSTEONEKROZA ČELJUSTI U HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA	3
2.1. Epidemiologija i rizični čimbenici	3
2.2. Lijekovi povezani s medikamentoznom osteonekrozom čeljusti	5
2.2.1. Antiresorptivni lijekovi	5
2.2.1.1. Bisfosfonati	5
2.2.1.2. Denosumab	6
2.2.2. Antiangiogeni lijekovi	6
2.3. Patofiziologija	7
2.4. Klinička slika i klasifikacija	8
2.5. Dijagnoza	11
2.6. Liječenje	13
2.6.1. Terapija po stadijima	14
3. ULOGA DOKTORA DENTALNE MEDICINE U PREVENCIJI MEDIKAMENTOZNE OSTEONEKROZE ČELJUSTI	16
3.1. Preventivne mjere prije uvođenja antiresorptivne terapije	16
3.2. Preventivne mjere tijekom i nakon uzimanja antiresorptivne terapije	17
4. RASPRAVA	20
5. ZAKLJUČAK	23
6. LITERATURA	26
7. ŽIVOTOPIS	33

Popis skraćenica

ONJ – osteonekroza čeljusti (eng. osteonecrosis of the jaw)

MRONJ – medikamentozna osteonekroza čeljusti (eng. medication-related osteonecrosis of the jaw)

BP – bisfosfonati (eng. bisphosphonates)

BRONJ- bisfosfonatna osteonekroza čeljusti (eng. bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw)

BRON- bisfosfonatna osteonekroza (eng. bisphosphonate-related osteonecrosis)

iv. –intravenski

US FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (eng. US Food and Drug Administration)

RANKL- receptorski aktivator za nuklearni faktor κ B ligand (eng. receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand)

TNF – faktor tumorske nekroze (eng. tumor necrosis factor)

VEGF - humani krvožilni endotelni čimbenik rasta (eng. vascular endothelial growth factor)

M-CSF- čimbenik rasta makrofaga (eng. macrophage colony-stimulating factor)

AAOMS- Američko udruženje oralnih i maksilofacijalnih kirurga (eng. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons)

1. UVOD

Osteonekroza je u širem smislu definirana kao nekroza kosti zbog opstrukcije krvotoka. Osteonekroza čeljusti (ONJ) je oralna lezija koja se manifestira kao izložena kost gornje ili donje čeljusti sa simptomima boli i gnojnim iscjetkom, iako može biti i asimptomatska (1,2). Obično se javlja nakon ekstrakcije zuba ili nekih drugih stomatoloških zahvata, ali u nekim slučajevima može se javiti i spontano (1,3,4). Karakterističan je veći postotak pojavljivanja osteonekroze u donjoj čeljusti i na mjestima gdje je prisutna samo tanka sluznica (torusi, jezična strana donje čeljusti, egzostoze) (5,6). Etiološki razlikujemo dvije velike skupine osteonekroze čeljusti. Osteonekroza povezana sa zračenjem (radioterapijom) naziva se osteoradionekroza. Nastaje zbog zračenja glave i vrata koje negativno djeluje na koštana tkiva zbog poremećaja angiogeneze, uslijed čega se javlja avaskularna nekroza (7). U drugu skupinu ubrajamo MRONJ, odnosno medikamentoznu osteonekrozu čeljusti povezanu s određenim skupinama lijekova (8).

Svrha je ovog rada pobliže predložiti prevalenciju i značenje osteonekroze čeljusti u hematoloških bolesnika te opisati specifičnosti stomatološkog liječenja takvih bolesnika.

2. MEDIKAMENTOZNA OSTEONEKROZA ČELJUSTI U HEMATOLOŠKIH BOLESNIKA

Osteonekroza čeljusti uzrokovana antiresorptivnim lijekovima, kao što su bisfosfonati ili denosumab, naziva se medikamentozna osteonekroza čeljusti ili MRONJ. Nekada se smatralo da osteonekrozu čeljusti uzrokuju isključivo bisfosfonati pa se nazivala bisfosfonatna osteonekroza čeljusti (BRONJ). MRONJ se definira kao izloženakost u maksilofacijalnoj regiji, koja ne cijeli dulje od 8 tjedana, a javlja se u bolesnika liječenih antiresorptivnim ili antiangiogenim sredstvom, koji nisu bili zračenju području glave i vrata (8). 2003. godine Marx je utvrdio povezanost bisfosfonata s osteonekrozom čeljusti, a isto su potvrdili Ruggieri Woo 2008. godine. Nedavna istraživanja pokazuju da iste promjene mogu uzrokovati i nebisfosfonatni lijekovi (9).

U hematoloških bolesnika, najčešće u onih s multiplim mijelomom, MRONJ se javlja nakon uporabe bisfosfonata u svrhu liječenja koštanih promjena. Te koštane promjene su litičke lezije koje mogu biti fokalne i difuzne te često mogu završiti patološkim prijelomima. Kako bi se to spriječilo, koriste se bisfosfonatni lijekovi (10,11,12). Posljedice BRONJ-a mogu biti teške, međutim, njihova pojava je rijetka, a primjena bisfosfonata značajno poboljšava kvalitetu života bolesnika. Prednost, odnosno rizik korištenja bisfosfonatne terapije više od dvije godine treba razmotriti u svakog bolesnika, dok se istraživanjima još konačno ne utvrdi optimalno trajanje terapije (13).

2.1. Epidemiologija i rizični čimbenici

Učestalost MRONJ-a varira, no općenito se smatra da se javlja u 1% do 10% bolesnika s koštanim metastatskim promjenama liječenih intravenskim (iv.) bisfosfonatima i u 0,001% do 0,01% bolesnika s osteoporozom liječenih oralnim bisfosfonatima (4).

U bolesnika sa zloćudnim bolestima liječenih zoledronatnom kiselinom (bisfosfonat), učestalost MRONJ-a je približno 1% (100 slučajeva na 10.000 bolesnika). U bolesnika sa

zloćudnim bolestima liječenih denosumabom, inhibitorom RANKL-a (receptorski aktivator za nuklearni faktor κ B ligand), rizik od MRONJ varira od 0,7 do 1,9% (70 do 90 slučajeva na 10 000 bolesnika). Rizik za ONJ u bolesnika sa zloćudnim bolestima liječenih bevacizumabom (antiangiogeni lijek) je 0,2% (20 slučajeva na 10,000). Rizik može biti veći u bolesnika koji su uz bevacizumab liječeni i zoledronatnom kiselinom (0,9%, 90 slučajeva na 10,000).

Za bolesnike s osteoporozom koji su liječeni oralnim BP-ima, prevalencija ONJ-a se povećava tijekom vremena, od gotovo 0% na početku do 0,21% nakon najmanje 4 godine. U bolesnika sa zloćudnom bolešću koji su liječeni zoledronatnom kiselinom ili denosumabom, incidencija razvijanja ONJ-a je oko 0.6% nakon prve godine, 1.1% nakon druge godine i 1.3% nakon treće godine liječenja (8,14).

MRONJ se češće javlja u donjoj (73%) nego u gornjoj čeljusti (22.5%), ali se može pojaviti i u obje čeljusti (4.5%) (8).

Procjena rizika od MRONJ-a nakon ekstrakcije zuba u bolesnika liječenih oralnim BP-ima iznosi 0,5%, a kod onih liječenih intravenskim BP-ima od 1,6 do 14,8%. (8).

Rizični čimbenici za nastanak MRONJ-a su lijekovi i to ovisno o vrsti, načinu primjene i trajanju terapije. Veći rizik imaju bolesnici liječeni visokim dozama i/ili u kojih terapija antiresorptivnim lijekovima traje dulje od oni koji su liječeni intravenskom terapijom. (15,16). Bolesnici liječeni peroralnim antiresorptivnim lijekovima imaju mnogo manji stupanj rizika za MRONJ od onih liječenih intravenskim antiresorptivnim lijekovima. Rizik razvoja MRONJ-a, povezan s oralnim BP-ima se povećava kada terapija traje dulje od 4 godine (8). U lokalne rizične čimbenike ubrajamo dentoalveolarnu kirurgiju, odnosno, ekstrakcije zuba, ugradnje dentalnih implantata, periapikalne operacije i periodontalne operacije (8,15). Rizik se također povećava u bolesnika koji primaju kortikosteroidnu terapiju, kemoterapiju, upušača, alkoholičara, bolesnika sa šećernom bolesti, bolesnika s neadekvatnom oralnom higijenom, parodontnih bolesnika, starijih od 65 godina i oboljelih od zloćudnih bolesti (16).

Incidencija osteonekroze u bolesnika s multiplim mijelomom trenutno nije poznata. U SAD-u, na temelju do sada prijavljenih slučajeva, procjenjuje se učestalost od 0.5 do 1%. Osteonekroza čeljusti u bolesnika s multiplim mijelomom najčešće je povezan s primjenom lijekova pamidronatne i/ili zoledronatne kiseline. Ovaj rizik ovisi o duljini primjene

lijeka, postaje značajan nakon 12 mjeseci terapije s dodatnim povećanjem nakon 36 mjeseci. Povećan rizik za nastanak osteonekroze zabilježen je i u bolesnika liječenih prednizonom, ali ne i ostalim kortikosteroidima. Rizik nije ovisio o trajanju terapije. Nije dokazan povećan rizik kod istovremene primjene kortikosteroida kombiniranih s pamidronatom i/ili zoledronatom kiselinom (10).

2.2. Lijekovi povezani s medikamentoznom osteonekrozom čeljusti

U skupinu lijekova koji uzrokuju medikamentoznu osteonekrozu čeljusti ubrajamo antiresorptivne i antiangiogene lijekove (8).

2.2.1. Antiresorptivni lijekovi

2.2.1.1. Bisfosfonati

Bisfosfonati (BP) su mali, negativni analozi pirofosfata, snažni inhibitori aktivnosti osteoklasta, time i koštane resorpcije. Bisfosfonati pokazuju veliki afinitet za hidroksiapatitni matriks kosti gdje se ugrađuju i mijenjaju koštanu mikrostrukturu. To usporava rast, ali i otapanje minerala kosti. Osteoblastična aktivnost ostaje očuvana što rezultira povećanjem koštane mase (4,15,17). Koriste se u liječenju koštanih bolesti, uključujući hiperkalcijemiju povezanu sa zloćudnim bolestima i promjene kostiju povezane s mijelomom. Pokazano je i da inhibiraju proliferaciju tumorskih stanica i angiogenezu. Te osobine rezultirale su njihovim korištenjem za liječenje proširenih zloćudnih bolesti, uključujući rak dojke i prostate, što je znatno proširilo njihovu uporabu. Bisfosfonati imaju značajan pozitivan učinak na kvalitetu života bolesnika s uznapredovalim zloćudnim bolestima koje zahvaćaju kosti (8,18-22,23). Američka agencija za hranu i lijekove (eng. US Food and Drug Administration - FDA) zagovara primjenu intravenskih bisfosfonata u liječenju osteoporoze i to u obliku infuzija zoledronata jednom godišnje ili parenteralnu primjenu ibandronata svaka 3 mjeseca (24,8). Oralni BP su odobreni za liječenje osteoporoze i osteopenije. U te svrhe se i najčešće koriste. Rjeđe se koriste za liječenje Pagetove bolesti i osteogeneze imperfekte. (8,25). U hematoloških bolesnika u kojih je dijagnosticirana zloćudna bolest, koja ujedno uzrokuje i

koštane promjene, često se primjenjuju intravenozni bisfosfonati tijekom duljeg vremenskog razdoblja. Bisfosfonati su se pokazali bitni u liječenju takvih promjena. Utječu na "jačanje" kosti, kontrolu boli te u nekim slučajevima na smanjenje učestalosti daljnjih skeletnih promjena. Liječenje bisfosfonatima dobro je podnošljivo, no unatoč tome zabilježena je komplikacija u vidu osteonekroze čeljusti(11). Bisfosfonati se često koriste u bolesnika s multiplim mijelomom, u kojih može doći do patoloških prijeloma zbog osteolitičkih lezija kosti. Kako bi se spriječila rana masivna koštana resorpcija, u bolesnika s multiplim mijelom primjenjuje se intravenska terapija visokopotentnim bisfosfonatima. Ti bolesnici su često izloženi i agresivnoj kemoterapiji što dodatno povećava rizik za nastanak osteonekroze čeljusti (26).

2.2.1.2. Denosumab

Denosumab je humanizirano protutijelo protiv RANKL-a koje inhibira funkciju osteoklasta i resorpciju kosti (8). RANKL je protein iz obitelji TNF-a (eng. tumor necrosis factor) i nužan je za normalan razvoj osteoklasta (17). Kada se denosumab primijenjen subkutano svakih 6 mjeseci, smanjen je rizik prijeloma u osteoporotskih bolesnika (27,28). Inhibitori RANKL-a se ne vežu na kost, stoga učinci na remodeliranje kosti uglavnom nestaju unutar 6 mjeseci od prestanka liječenja, u čemu se razlikuju od bisfosfonata. Denosumab se također koristi u bolesnika s koštanim lezijama koje su uzrokovane zloćudnim bolestima. Prije se smatralo da denosumab nije indiciran za liječenje multiplog mijeloma (8). Međutim, novija istraživanja pokazuju da se denosumab nije lošiji od zoledronske kiseline za liječenje skeletnih promjena te da može biti dodatna opcija za liječenja osteolitičkim lezijama u bolesnika s multiplim mijelomom (29).

2.2.2. Antiangiogeni lijekovi

Inhibitori angiogeneze ometaju stvaranje novih krvnih žila vezivanjem na različite signalne molekule. Učinkoviti su u liječenju gastrointestinalnih tumora, karcinoma bubrežnih stanica, neuroendokrinih tumora i drugih zloćudnih tumora (8). U antiangiogene lijekove ubrajamo bevacizumab i sunitinib. Sunitinib pripada skupini inhibitora tirozin kinaze. Inhibira

angiogenezu ometajući receptor humanog krvožilnog endotelnog čimbenikarasta (eng. vascular endothelial growth factor-VEGF), receptor čimbenika rasta makrofaga (eng. macrophage colony-stimulating factor- M-CSF) i druge putove. Odobren je za liječenje karcinoma bubrega, gastrointestinalnih tumora i nekih neuroendokrinih tumora. Bevacizumab je rekombinantno, humanizirano monoklonsko antitijelo koje se veže na VEGF stvarajući kompleks koji sprječava daljnje vezanje na VEGF receptore i sprječava proliferaciju endotelних stanica i rast krvnih žila. Koristi se u liječenju uznapredovalih tumora središnjeg živčanog sustava, debelog crijeva, bubrega i pluća. Može se također ubrizgati intraokularno za liječenje makularne degeneracije (9,30).

2.3. Patofiziologija

Patofiziologija bolesti nije u potpunosti razjašnjena. Mehanizam nastanka MRONJ-a predmet je rasprave među kliničarima i istraživačima. Predložene hipoteze nastanka te specifične bolesti su: inhibicija resorpcije i remodelacije kosti, infekcija i upala, inhibicija angiogeneze, deficijencije urođene ili stečene imunosti, toksičnost mekih tkiva, nedostatak vitamina D, konstantna mikrotrauma (8).

Bisfosfonati za vrijeme osteoklastične aktivnosti ulaze u osteoklaste i uzrokuju apoptozu, čime se smanjuje pregradnja kosti. Osteoblastična aktivnost pritom ostaje očuvana ili se zbog djelovanja bisfosfonata smanjuje pa se povećava koštana masa (15,26). Smatra se da supresija remodeliranja kosti uzrokovana lijekovima narušava sposobnost tijela da sanira mikrofrakture u gornjoj i donjoj čeljusti (8,31,32). Čeljusne kosti su mnogo više prokrvljene od ostalih kostiju zbog povećane aktivnosti i prisutnosti zuba u čijoj se okolini događa stalna koštana pregradnja i time podložnije nakupljanju lijeka (15).

Neka klinička ispitivanja pokazuju da su upala ili bakterijske infekcije i sistemski antiresorptivni lijekovi dovoljni za razvoj ONJ-a (33,34). Patohistološkom analizom nekrotični dijelovi pokazuju kontaminiranost različitim bakterijama, posebice *Actinomyces species*. Oralni medij je stanište za oko 750 različitih vrsta bakterija koje brzo stvore rezistentni biofilm. Bisfosfonati djeluju sinergično, odnosno pojačavaju adheziju bakterija na hidroksilapatit u kostima. Kost postaje avaskularna i nekrotična (26).

Angiogeneza je proces rasta, migracije i diferencijacije endotelnih stanica i stvaranja novih krvnih žila. Svi lijekovi koji uzrokuju osteonekrozu imaju izrazita antiangiogenetska svojstva što uzrokuje ishemiju, odnosno prekid krvne opskrbe i posljedično pojavu osteonekroze (26). Studije u bolesnika liječenih zoledroničnom kiselinom zbog zloćudne bolesti poduprle su ovu hipotezu detekcijom smanjene razini VEGF-a u cirkulaciji (35). Međutim, ista hipoteza nije potvrđena za bolesnike liječene denosumabom (8).

U nekim istraživanjima se nije moglo inducirati osteonekrotične promjene uzrokovane bisfosfonatima dok se u istraživanju nisu počeli primjenjivati kortikosteroidi, što potvrđuje ulogu imunskog sustava u nastanku MRONJ-a. Isto nije potvrđeno za bolesnike liječene denosumabom (8).

Istraživanja pokazuju da bisfosfonati uzrokuju apoptozu mnogih vrsta stanica uključujući i stanice oralnog epitela. To uzrokuje otežano cijeljenje što predstavlja važnu ulogu u nastanku osteonekroze (26).

Sva navedena istraživanja važna su za napredak u dijagnozi, prevenciji i terapiji bolesti (8).

2.4. Klinička slika i klasifikacija

Glavna odlika MRONJ-a je izložena kost prisutna u gotovo 94% bolesnika liječenih antiresorptivnom ili antiangiogenom terapijom. Najčešće zahvaća posteriorni lingvalni dio donje čeljusti razini milohioidnog grebena. Veličina lezije varira. Može se javiti samo uz rubove prazne alveole, ali isto tako može zahvaćati jednu ili obje čeljusti u cijelosti. Promjene mogu trajati od nekoliko dana do više mjeseci. Lezije su uglavnom asimptomatske, dok se bol javlja u fazi akutne infekcije. Češće se javlja u donjoj čeljusti zbog slabije prokrvljenosti ili tanje mukoze. Tijek bolesti također varira. U fazi mirovanja promjene su u obliku ograničenih lezija koje se mogu brzo širiti u okolne strukture. Širenjem u mandibularni kanal dolazi do utrnutosti, a širenjem u maksilarni sinus javlja se infekcija sinusa i oroantralna komunikacija. Širenje osteonekroze može rezultirati i patološkim prijelomom čeljusti koja dovodi do ozbiljnih funkcijskih problema. MRONJ otežava govor, gutanje, hranjenje i bitno narušava kvalitetu bolesnikova života (13,26).

Trenutna klasifikacija AAOMS-a uključuje stupnjeve od 0 do 3 koji se temelje na kliničkim manifestacijama, osim stadija 0 kod kojeg je dijagnosticiranje otežano zbog izostanka kliničkih promjena (36).

Stadij 0

U ovom stadiju nema kliničkih dokaza nekrotične kosti, prisutni su samo nespecifični simptomi ili radiološke promjene. Simptomi su odontalgija koja se ne može objasniti odontogenim uzrokom, bol čeljusti koja se može širiti u područje temporomandibularnog zgloba, sinusna bol. Klinički se može uočiti gubitak zuba koji nije uzrokovan kroničnom parodontnom bolešću i periapikalna ili parodontna fistula koja nije uzrokovana nekrozom pulpe, traumom ili karijesom (8,36).

Stadij 1

Prvi stadij definiran je kao izložena nekrotična kost ili fistula u asimptomatskih bolesnika bez znakova infekcije (slika 1.) (8,36).



Slika 1. Avaskularna nekroza dijela mandibularnog torusa u pacijenta s dijagnozom BRON-a (Stadij I.) Preuzeto s dopuštenjem autora: doc.dr.sc. Davor Brajdić

Stadij 2

Drugi stadij definiran je kao izložena nekrotična kost ili pojava fistulesa znakovima infekcije simptomima boli i eritema u području izložene kosti sa ili bez purulentnog sadržaja(slika 2.)(8,36).



Slika 2. Izložena nekrotična kost u pacijenta s dijagnozom BRONa i kliničkim znakovima infekcije (Stadij II.). Preuzeto s dopuštenjem autora: doc. dr. sc. Davor Brajdić

Stadij 3

U trećem stadiju se može dokazati izložena nekrotična kost ili fistula sa znakom infekcije i najmanje jedan od slijedećih znakova: oroantrala komunikacija, oronazalna komunikacija, ekstraoralna fistula, patološki prijelom, širenje infekcije izvan alveolarne kosti (npr. maksilarni sinus), osteoliza(slika 3.) (8,15,36).



Slika 3. Ekstraoralna fistula kod pacijenta s dijagnozom BRON-a (Stadij III.). Preuzeto s dopuštenjem autora: doc. dr. sc. Davor Brajdić

2.5. Dijagnoza

Dijagnoza MRONJ-a se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike.

Smatra se da bolesnici imaju MRONJ ako su prisutni:

- izložena kost u maksilofacijalnoj regiji koja traje dulje od 8 tjedana,
- trenutna ili prethodna terapija antiresorptivnim ili antiangiogenim lijekovima,
- u anamnezi nema podataka ozračenju maksilofacijalnog područja ili očite metastatske bolesti čeljusti (8,15,37,38).

Slikovne metode koje se mogu koristiti kao dodatni testovi za dijagnostiku osteonekroze su: ortopantomogram, magnetna rezonancija (MR), kompjuterizirana tomografija (CT), Cone-beam kompjuterizirana tomografija (CBCT), pozitronska emisijska tomografija (PET) i scintigrafija kosti. Svaka od njih ima svoje prednosti i mane (13). Radiološkom se analizom procjenjuje zahvaćenost određenog područja nekrozom. Korisna je za dijagnozu komplikacija i praćenje bolesti, a može i detektirati nulti stadij bolesti. Radiološke promjene koje se javljaju

u rizičnih bolesnika su sklerozacija lamine dure alveolarne kosti, sklerozacija rubnih dijelova čeljusti (češće donje čeljusti), otežano cijeljenje ili izostanak cijeljenja ekstrakcijske rane, sužavanje mandibularnog kanala i radiolucenčna područja osteolize kosti (slika 4.). U kasnijim fazama mogu se javiti sekvestri nekrotične kosti (26). Zadebljanje lamine dure i prisutnost lokalizirane ili difuzne osteoskleroze na RTG-u mogu ukazivati na mjesto mogućeg nastanka osteonekroze. Predilekcijsko mjesto, vidljivo rendgenološki, također može biti mjesto slabije osifikacije nakon ekstrakcije zuba. Nalaz CT-a nije specifičan, pokazuje znakove fokalne osteoskleroze, zadebljanje lamine dure i pojavu sekvestara. CT je bitan jer daje preciznije podatke za određivanje proširenosti osteonekroze i za planiranje kirurškog zahvata (13).

Histopatološki nalaz nekrotične kosti pokazuje nepravilna područja resorpcije, mikrobnu kolonizaciju i upalno infiltrirano granulacijsko tkivo.

Važno je razlikovati MRONJ od drugih sličnih entiteta. Diferencijalno dijagnostički u obzir dolaze alveolarni osteitis, sinusitis, gingivitis i parodontitis, periapikalne promjene, odontalgija, atipične neuralgije, fibro-koštane lezije, sarkom, kronični sklerozivni osteomijelitis i poremećaji temporomandibularnih zglobova. Izložena kost ili sekvestra se može pojaviti i kod bolesnika koji nisu izloženi antiresorptivnim ili antiangiogenim sredstvima (8,39,40).



Slika 4. Ortopantomogram mandibularne osteonekroze pacijenta na parenteralnoj terapiji bifosfonatima nakon ekstrakcije zuba 36 s nalazom osteonekroze ispod zuba 46, 47 i 48 (Stadij II.). Preuzeto s dopuštenjem autora: doc.dr.sc. Davor Brajdić

2.6.Liječenje

Trenutačno nema "zlatnog standarda", odnosno univerzalnog protokola za liječenje medikamentozne osteonekroze čeljusti.

Razlikujemo tri pristupa liječenju:

- konzervativni pristup,
- kirurške intervencije,
- pomoćno nekirurško liječenje (npr. hiperbarična terapija kisikom, terapija ozonom).

Terapije se mogu kombinirati (41). Izbor metode liječenja ovisi o mnogim čimbenicima, uključujući dob, spol, stanje bolesnika, stupanj bolesti i veličinu lezije. Pristup liječenju je individualan te ovisi o kliničkoj prosudbi liječnika. U obzir treba uzeti i prognozu očekivanog životnog vijeka bolesnika, budući da se često radi o bolesnicima u terminalnoj fazi maligne bolesti. Lezije iste veličine mogu biti asimptomatske kod jednog bolesnika, a kod drugog uzrokovati značajne poteškoće (13).

Konzervativno liječenje

Znakovi i simptomi MRONJ-a liječe se konzervativno. U konzervativnu terapiju ubrajamo: održavanje oralne higijene, ispiranje usne šupljine antiseptičkim sredstvima i sustavnu terapiju antibioticima (41). Konzervativnu terapiju treba nastaviti sve dok ne postoji očigledan napredak bolesti, bol koja se ne može kontrolirati konzervativnim sredstvima ili dok hematološki ne ukinu antiresorptivnu terapiju zbog osteonekroze čeljusti (13).

Kirurško liječenje

Za uspjeh terapije potrebno je ukloniti nekrotični dio kosti i uspostaviti integritet tkiva. Zatvaranje sluznice rijetko se može postići bez kirurškog liječenja. U početku smjernice nisu išle u prilog kirurškoj terapiji zbog nedovoljno dokaza pozitivnog učinka. Tijekom posljednjih godina, sa sve većim iskustvom, pojavili su se dokazi koji podupiru kirurške zahvate u svrhu liječenja MRONJ-a. Kirurški zahvat planira se nakon neuspjele konzervativne terapije, odnosno progresije bolesti unatoč liječenju. Kirurško liječenje podrazumijeva

uklanjanje nekrotične lezije. Trenutna preporuka AAOMS-a za kirurške zahvate je debridement za ublažavanje iritacije i kontrolu infekcije u stadiju 2 i moguća resekcija u stadiju 3 (41). Izazov u kirurškom liječenju osteonekroze čeljusti predstavlja određivanje granice nekrotične i zdrave kosti. U takvim slučajevima preporuča se korištenje novije fluorescencijske metode operacije (auto-fluorescencijske, tetraciklinske fluorescencijske metode) koja se pokazala sigurna i uspješna opcija liječenja svih stadija MRONJ-a (48,49).

Pomoćne nekirurške metode

U pomoćne nekirurške metode liječenja ubrajamo terapiju hiperbaričnim kisikom. Istraživanja su dokazala da se, unatoč djelotvornosti pri liječenju osteoradionekroze, ne preporuča za liječenje MRONJ-a (41).

Za postizanje najboljih rezultata u liječenju MRONJ-a potrebno je potpuno ukloniti nekrotičnu kost, zagladiti oštre koštane rubove i precizno zatvoriti rane uz antibiotsko liječenje (42).

2.6.1. Terapija po stadijima

Terapija MRONJ-a ovisi o stadiju bolesti.

Stadij 0

Stadij 0 zahtjeva simptomatsku terapiju, konzervativnu terapiju lokalnih patoloških stanja (parodontna bolest, karijesne lezije), redovne kontrole i praćenje bolesti te dobru edukaciju pacijenta.

Stadij 1

U prvom stadiju u terapiju se uključuju otopine za ispiranje usne šupljine (npr. 0,12% klorheksidin) i razmatra prekid terapije, dok kirurški zahvat nije indiciran. Preporučuju se redovne kontrole 4 puta godišnje.

Stadij 2

Uz otopineza ispiranje usne šupljine, u drugom stadiju koriste se antibiotici i sredstva za kontrolu boli, a preporuča se i kirurško uklanjanje nekrotične kosti radi kontrole infekcije i smanjenja iritacije mekih tkiva. Djelotvorni antibiotici su oni penicilinskog spektra, a u slučaju alergije preporuča se uporaba klindamicina, doksiciklina, metronidazola i eritromicina. Poželjno je napraviti antibiogram.

Stadij 3

Terapija trećeg stupnja se ne razlikuje od one drugog stupnja, međutim kirurški zahvati su opsežniji i uključuju resekcije koje zahtijevaju rekonstrukcije (8,15).

3. ULOGA DOKTORA DENTALNE MEDICINE U PREVENCIJI MEDIKAMENTOZNE OSTEONEKROZE ČELJUSTI

Ako je u bolesnika indicirano antiresorptivno ili antiangiogeno liječenje, preporuča ga se prethodno uputiti doktoru dentalne medicine u svrhu prevencije osteonekroze čeljusti. Uvođenje terapije preporuča se tek nakon sanacije usne šupljine, naravno ukoliko to dopušta opće stanje bolesnika. Takva odluka se donosi u suglasnosti s hematologom. Potrebno je obaviti rani pregled i odrediti potrebne stomatološke zahvate (8).

3.1. Preventivne mjere prije uvođenja antiresorptivne terapije

Istraživanja pokazuju da provođenje stomatološkog pregleda i poduzimanje odgovarajućih stomatoloških mjera prije početka antiresorptivne terapije značajno smanjuju rizik od pojave osteonekroze čeljusti (43,44). Bolesnicima prije liječenja antiresorptivnom ili antiangiogenom terapijom treba obaviti temeljit pregled usne šupljine i RTG analizu po potrebi. Važno je prepoznati i liječiti akutne infekcije i mjesta moguće infekcije. Saniraju se neprilagođene proteze, karijesne lezije i parodontološki problemi. Svi zubi s lošom prognozom se ekstrahiraju najmanje 14 dana prije početka terapije (8). U 10% slučajeva osteonekroza nastaje na području lošeg dosjeda proteze, stoga se predlaže obavezna korekcija nepravilnih proteza, dok se one dugogodišnje proteze, bez bolnih mjesta, ne mijenjaju (26). U preventivne mjere uključujemo i edukaciju bolesnika o pravilnom održavanju oralne higijene i važnosti redovnih kontrola, fluoridaciju te uporabu antiseptika u obliku otopina za ispiranje usne šupljine (klorheksidin) (8,15). U navedenih bolesnika svaka oteklina ili neka druga sumnjiva promjena u usnoj šupljini zahtjeva pregled doktora dentalne medicine. Prilikom edukacije bolesnika važno je napomenuti da je rizik za nastanak MRONJ-a nizak, ali da se značajno povećava neprovođenjem preventivnih mjera (8).

3.2. Preventivne mjere tijekom i nakon uzimanja antiresorptivne terapije

U onkoloških bolesnika liječenih bisfosfonatima ili denosumabom, koji imaju povećan rizik za nastanak MRONJ-a, trebalo bi izbjegavati ekstrakcije zuba. Preporuča se izbjegavati i postavljanje dentalnih implantata i augmentativne zahvate (8). Ekstrakcije zuba i ugradnje implantata izvode se uz antibiotsku profilaksu i procjenu rizika. Preporuke su skratiti vrijeme operativnog zahvata koliko je to moguće, koristiti minimalno invazivne zahvate, implantate postaviti subkrestalno i izbjegavati rana opterećenja implantata. Ekstrakcije zuba ili neke druge oralno kirurške zahvate, koje nije moguće izbjeći, preporuča se izvesti konzervativnim kirurškim pristupom uz primarno zatvaranje rane ili, ako to nije moguće, korištenjem semipermeabilnih membrana preko ekstrakcijske rane. Endodontsko se liječenje, kod visokorizičnih bolesnika, provodi uz antibiotsku profilaksu prije punjenja kanala kako bi se spriječile komplikacije poput upale i otekline i time smanjili rizik za nastanak osteonekroze. Prilikom endodontskog zahvata izbjegava se instrumentacija kanala preko apeksa. U slučaju indiciranih parodontoloških zahvata preporuča se pristup površini korijena koristeći što manje invazivne metode. Ortodonska terapija nije kontraindicirana. Problem prilikom ortodonske terapije može stvarati otežani pomak zuba zbog sklerozacije lamine dure (16,26).

Nema jedinstvenog stava o tome treba li prekidati antiresorptivnu terapiju i koliko dugo. 2009. godine AAOMS preporuča prestanak terapije oralnim bisfosfonatima 3 mjeseca prije i 3 mjeseca nakon invazivnog stomatološkog zahvata, ako to primarna bolest zbog koje se uzima terapija dopušta. Trenutačno nema čvrstih dokaza da se prekidanjem terapije bisfosfonatima smanjuje rizik od osteonekroze nakon ekstrakcije zuba. U 2011. godini dolazi do izmjene "American Dental Association Council on Scientific Affairs" preporuča da bolesnici liječeni nižim dozama BP manje od 2 godine ili denosumabom mogu nastaviti antiresorptivnu terapiju tijekom invazivnog stomatološkog zahvata. "International Task Force on ONJ" preporuča prekid terapije u bolesnika s većim rizikom za razvoj ONJ-a, odnosno u onih koji primaju terapiju duže od 4 godine i imaju neke od rizičnih čimbenika kao što su reumatoidni artritis, terapija kortikosteroidima, šećernu bolest i pušenje (8).

Danassu smjernice za provođenje stomatoloških zahvata u bolesnika liječenih antiresorptivnom ili antiangiogenom terapijom sljedeće:

- ORALNI BISFOSFONATI:

1. Bolesnici koji su uzimali oralne bisfosfonate manje od 4 godine i nemaju čimbenike rizika

Nije potrebno prekidanje terapije niti odgađanje invazivnih stomatoloških zahvata. To uključuje sve zahvate u oralnoj i maksilofacijalnoj kirurgiji, parodontološko liječenje i ostale stomatološke zahvate. Kod postavljanja dentalnih implantata, bolesnicima liječenim antiresorptivnim sredstvima, preporuča se dati informirani pristanak u kojem ih se upoznaje s mogućim dugoročnim neuspjehom implantata i niskim rizikom za razvoj ONJ-a.

2. Bolesnici koji su uzimali oralne bisfosfonate manje od 4 godine i istodobno kortikosteroide ili antiangiogene lijekove

Treba kontaktirati hematologa kako bi se razmotrio prekid terapije oralnim BP-ima najmanje 2 mjeseca prije stomatološkog zahvata, ako to dopušta primarna bolest zbog koje su oralni bisfosfonati ordinirani. Antiresorptivno liječenje ne bi trebalo iznova započeti sve dok ne dođe do koštanog cijeljenja.

3. Bolesnici koji su uzimali oralne bisfosfonate dulje od 4 godine uz ili bez ikakve popratne medicinske terapije

U ovom slučaju treba kontaktirati hematologa kako bi se razmotrio prekid terapije oralnim BP-ima najmanje 2 mjeseca prije stomatološkog zahvata (ako to dopušta primarna bolest zbog koje su oralni bisfosfonati ordinirani). Sve dok ne dođe do koštanog cijeljenja, ne uvodi se iznova antiresorptivna terapija (8).

- PARENTERALNI BISFOSFONATI

Prijašnja je preporuka bila prekid terapije u trajanju od 6 mjeseci prije zahvata i 3 mjeseca nakon. To nije lako ostvarivo u bolesnika koji boluju od zloćudnih bolesti jer primarna bolest to ne dopušta. U prilog tome ne ide ni nedostatak znanstvenih dokaza koji upućuju na smanjenje rizika MRONJ-a nakon prekida terapije intravenskih bisfosfonata. Ti su bolesnici izloženi i kemoterapijskom liječenju te treba pripaziti na pojavu mukozitisa i otežano cijeljenje mekog tkiva. Trenutne su preporuke bolesnika uputiti hematologu (26).

- **DENOSUMAB**

Budući da se denosumab uzima subkutano svakih 6 mjeseci, predlaže se invazivni kirurški zahvat obaviti 3 tjedna prije iduće aplikacije lijeka (26).

- **ANTIANGIOGENI LIJEKOVI**

Nema dovoljno podataka koji potvrđuju ili opovrgavaju potrebu za prekidom terapije antiangiogenim lijekovima prilikom invazivnih stomatoloških zahvata, zbog čega su potrebna daljnja istraživanja ntu temu (8).

4. RASPRAVA

2003. godine utvrđen je novi oblik osteonekroze povezan s bisfosfonatnom terapijom i nazvan bisfosfonatna osteonekroza čeljusti. Danas se taj pojam sve rjeđe upotrebljava zbog istraživanja koja su dokazala da osteonekrozu čeljusti mogu izazvati i neki lijekovi koje ne ubrajamo u skupinu bisfosfonata. Stoga je naziv bisfosfonatna osteonekroza čeljusti zamijenjen medikamentoznom osteonekrozom čeljusti. Novim istraživanjima dokazuje se sve veći broj lijekova koji mogu uzrokovati osteonekrozu čeljusti (8,26). Isto tako, unatoč brojnim popratnim pojavama koje izazivaju bisfosfonati, istraživanja potvrđuju da te skupine lijekova imaju sve veću terapijsku širinu (15). Sve to rezultira povećanjem broja bolesnika koji dolaze u ordinaciju doktora dentalne medicine s povećanim rizikom za nastanak osteonekroze čeljusti. Veliku skupinu tih bolesnika čine hematološki bolesnici liječeni bisfosfonatnom terapijom. Pravilna komunikacija između liječnika specijalista koji ordinira antiresorptivnu terapiju i doktora dentalne medicine bitna je u prevenciji ove bolesti. Prije početka terapije obavlja se detaljan pregled i svi zahvati za sanaciju usne šupljine. Mnoga istraživanja dokazuju da upravo preventivne mjere značajno smanjuju rizik pojave osteonekroze čeljusti (43,44). Prije invazivnih stomatoloških zahvata u visokorizičnih bolesnika preporuča se konzultacija doktora dentalne medicine s hematologom (8).

Ukoliko dođe do pojave osteonekroze, treba pravovremeno reagirati, prepoznati promjene i adekvatno ih liječiti. Stoga je iznimno važno znanje i informiranost doktora dentalne medicine. Istraživanje provedeno 2017. na području Republike Hrvatske na temu "Znanje doktora dentalne medicine o bisfosfonatnoj terapiji" pokazalo je da 36,68% anketiranih doktora dentalne medicine ne zna da je osteonekroza glavna komplikacija bisfosfonatne terapije. Rezultati se značajno razlikuju po akademskom stupnju, specijalizaciji, mjestu djelatnosti, županiji i radnim iskustvom. Oko 60 % ispitanika nije znalo glavne indikacije za primjenu bisfosfonata, a oko 50% čimbenike koje utječu na pojavu bolesti. To ukazuje na nedovoljno znanje doktora dentalne medicine o ovoj problematici. U ovom istraživanju preko 90% ispitanika su isami izrazili želju za dodatnom edukacijom (45).

Za liječenje MRONJ-a ne postoje jedinstvene smjernice. U početku se nije podržavala kirurška terapija zbog nedovoljno dokaza pozitivnog učinka. Tijekom posljednjih godina, sa sve većim iskustvom i većim brojem istraživanja, pojavili su se dokazi koji podupiru provođenje kirurških zahvata u svrhu terapije MRONJ-a (46,47).

Mišljenja se razilaze i kad je riječ o potrebi za prekidom terapije antiresorptivnim lijekovima prilikom invazivnog stomatološkog zahvata. Za takvu odluku doktor dentalne medicine treba

konzultirati hematologa, posebice ako je riječ o parenteralnoj primjeni antiresorptivnih lijekova. U pacijenata liječenih peroralnom terapijom protokol ovisi o duljini terapije i prisutnosti dodatnih rizičnih čimbenika (8).

Točni mehanizmi nastanka MRONJ-a nisu poznati. Postoji više hipoteza kojima se pokušava objasniti nastanak ove složene bolesti. Smatra se da ipak najvažniju ulogu u nastanak MRONJ-a imaju infekcije i oralni medij koji je stanište za različite vrste mikroorganizama, a sistemske bolesti kao što su reumatoidni artritis i šećerna bolest dodatno doprinose smanjenom imunološkom odgovoru. Za bolje razumijevanje patofiziologije bolesti potrebna su daljnja istraživanja. Ona bi omogućila bolju procjenu rizika i prognoze nakon primjenjene terapije (26,50).

5. ZAKLJUČAK

Hematološki bolesnici liječeni antiresorptivnom terapijom zahtijevaju posebnu skrb doktora dentalne medicine. Oni predstavljaju rizičnu skupinu bolesnika za pojavu medikamentozne osteonekroze čeljusti. Budući da se svakodnevno povećava broj osoba liječenih ovom vrstom terapije potrebno je poboljšati educiranost doktora dentalne medicine o MRONJ-u. Bolesnici liječeni antiresorptivnim lijekovima su često bolesnici sa zloćudnim bolestima i teškog općeg stanja. Osteonekroza čeljusti još dodatno narušava njihovu kvalitetu života, uzrokuje otežan govor, gutanje i hranjenje. U ovakvoj situaciji do izražaja dolazi interdisciplinarna suradnja, odnosno dobra komunikacija doktora dentalne medicine i hematologa kako bi bolesnicima što više olakšali tegobe i prevenirali moguće komplikacije.

Medikamentozna osteonekroza čeljusti nije česta pojava, ali se bilježi njezin porast. Na to prvenstveno utječe sve češća i šira primjena lijekova koji mogu uzrokovati ovu bolest. Doktor dentalne medicine treba upozoriti bolesnika na rizične čimbenike za nastanak MRONJ, a to su, osim lijekova (ovisno o vrsti, načinu primjene i trajanju liječenja) i lokalni rizični čimbenici (ekstrakcije zuba, ugradnje dentalnih implantata, alveotomije, parodontološki zahvati). Dodatni rizik najčešće predstavljaju starija životna dob, kortikosteroidna terapija, šećerna bolest, pušenje, alkohol, i loša oralna higijena.

Patofiziologija MRONJ-a još uvijek nije u potpunosti razjašnjena, stoga su potrebna daljnja istraživanja koja bi omogućila napredak u dijagnozi, prevenciji i terapiji bolesti.

Klinička slika MRONJ-a varira od manjih do izrazito velikih lezija, a u većine bolesnika javlja se u obliku izložene kosti koja ne cijeli duže vrijeme sa ili bez popratnih simptoma, ovisno o stadiju bolesti.

Dijagnoza se postavlja prvenstveno na temelju kliničke slike. Mogu se koristiti i slikovne dijagnostičke metode. Za preciznije određivanje proširenosti osteonekroze i za planiranje kirurškog zahvata koristi se CT, odnosno CBCT.

Terapije se mogu kombinirati, a općenito se smatra da je za postizanje najboljih rezultata potrebno potpuno ukloniti nekrotičnu kost, zagladiti oštre koštane rubove i precizno zatvoriti rane uz antibiotsko liječenje.

Pravilna prevencija, pravovremeno prepoznavanje i liječenje ove bolesti uvelike ovisio informiranosti i edukaciji doktora dentalne medicine o MRONJ-u, koja u svijetu, kao i u Republici Hrvatskoj, nije na zavidnoj razini i zahtjeva daljnji napredak. Stoga je bitno da se u

naredno vrijeme dosljedno ulaže u sve navedene elemente kako bi se na obostranu korist doktora dentalne medicine i bolesnika postigao pozitivan pomak u liječenju ove bolesti.

1. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S. et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc. 2011;142(11):1243-5.
2. Steinberg ME. Osteonecrosis (avascular necrosis; aseptic necrosis; ischemic necrosis of bone).[Internet] MSD Manual Professional Edition; Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania; 2017[cited: 2018 Aug 15]Available from: <https://www.msdmanuals.com/professional/musculoskeletal-and-connective-tissue-disorders/osteonecrosis/osteonecrosis-on#v907279>.
3. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S. et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc. 2011;142(11):1245-51.
4. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. J Evid Based Dent Pract. 2012;12 Suppl 3:233-47.
5. Marx RE, Cillo JE, Jr., Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65(12):2397-410.
6. Assaf AT, Zrnc TA, Riecke B, Wikner J, Zustin J, Friedrich RE, et al. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope®) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). J Craniomaxillofac Surg. 2013;42(5):157-64.
7. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. J Oral Maxillofac Surg. 1983;41(5):283-8.
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. J Oral Maxillofac Surg. 2014;72(10):1938-56.
9. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. J Can Dent Assoc. 2012;78:85.

10. Brian GM, Durie, Katz M, McCoy J, Crowley J. Osteonecrosis of the Jaws in Myeloma: Time Dependent Correlation with Aredia® and Zometa® Use. *Blood*. 2004;104(11):756.
11. Schuster MW, Dymek JM. Oral Cavity Avascular Bone Necrosis - a Newly Recognized Complication of Intravenous (IV) Bisphosphonate Therapy in Cancer Patients. *Blood*. 2004;104(11):4905.
12. Labar i suradnici, Hematologija, 1st ed. Zagreb: Školska knjiga; 2017. Chapter 71 (5), Radiološke pomjene štanog sustava u hematološkim bolestima p. 779-86.
13. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3-13.
14. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2011;29(9):1125-32.
15. Šebečić V, Brajdić D. Što bi stomatolog trebao znati o bisfosfonatima? *Sonda* 2008; 9(16):48-51.
16. Americal dental association, Osteoporosis Medications and Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw, [Internet] [cited: 2018 Aug 18]. Available from: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/osteoporosis-medications>
17. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol*. 2012;8(2):90-6.
18. Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, Gagel RF, Zubler MA, Chapman R, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: Comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med*. 1993;95(3):297-304.
19. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):558-67.

20. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(21):4042-57.
21. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: A randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer*. 2004;100(12):2613-21.
22. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med*. 1996;334(8):488-93.
23. Grewal VS, Fayans EP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a clinician's reference to patient management. *Today's FDA*. 2008;20(8):38-46.
24. United States Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet] ;[cited: 2018 Aug 18]
Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf> .
25. Physicians' DeskReference. ed 57. Medical Economics, Montvale, NJ; c2003.; p.224.
26. Granić M., Medikamentozna osteonekroza čeljusti Zagreb (brošura za liječnike): Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu ; 2017 p.1-16.
27. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756-65.
28. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res*. 2012;27(3):694-701.
29. Raje N, Terpos E, Willenbacher W, Shimizu K, García-Sanz R, Durie B, et al. Denosumab versus zoledronic acid in bone disease treatment of newly diagnosed multiple myeloma: an international, double-blind, double-dummy, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2018;19(3):370-81.

30. Ortega J, Vigil CE, Chodkiewicz C. Current progress in targeted therapy for colorectal cancer. *Cancer Control*. 2010;17(1):7-15.
31. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):13-23.
32. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*. 2003;21(22):4253-4.
33. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE, et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res*. 2011;26(8):1871-82.
34. Aguirre JI, Akhter MP, Kimmel DB, Pingel JE, Williams A, Jorgensen M, et al. Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (*Oryzomys palustris*) with periodontitis. *J Bone Miner Res*. 2012;27(10):2130-43.
35. Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2003;9(8):2893-7.
36. Aghaloo TL, Dry SM, Mallya S, Tetradis S. Stage 0 osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(4):702-16.
37. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 Update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67 Suppl 5:2-12.
38. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3):369–76.
39. Sididiqi A, Payne AG, Zafar S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a medical enigma? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;108(3):8.
40. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1391-7.

41. Rollason V, Laverrière A, MacDonald LC, Walsh T, Tramèr MR, Vogt-Ferrier NB., et al. Interventions for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(2):CD008455.
42. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018;18(69):177-87.
43. Dimopoulos M1, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 2009;20(1):117-20.
45. Čabov- Ercegović L., Novaković A, Znanje doktora dentalne medicine o bifosfonatnoj terapiji (informiranje i preventivni program) (rad za rektorovu nagradu) : Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2017 p.22.
46. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM, et al. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(11):2501-7.
47. Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, et al. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(5):907-13.
48. Otto S, Ristow O, Pachea C, Troeltzsch M, Fliefelac R, Ehrenfeld M, Pautke C, et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(8):1073-80.
49. Ristow, S. Otto, C. Geiß, V. Kehl, M. Berger, M. Troeltzsch, et al. Comparison of auto-fluorescence and tetracycline fluorescence for guided bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled feasibility study. *International journal of oral and maxillofacial surgery* 2017;46(2): 157-66.

50.Chang J, Hakam AE, McCauley LK. Current Understanding of the Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaw.[Internet] Curr Osteoporos Rep; 2018[cited: 2018 Sep 9] ;[about 12 p.] Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11914-018-0474-4>.

Anita Orlović rođena je 23.svibnja 1993. u Zadru. Završila je Osnovnu školu Stanovii srednju školu, Gimnaziju Jurja Barakovića u Zadru. Godine 2012.upisala je Stomatološki fakutet Sveučilišta u Zagrebu.Tijekom studija asistirala je u privatnoj stomatološkoj ordinaciji.